

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 129 010**

(21) Número de solicitud: 9702307

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 9/52

A61K 9/58

A61K 31/18

A61K 31/63

A61K 47/38

**BEST AVAILABLE COPY**

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 06.11.97

(30) Prioridad: 02.01.97 AR 970100002

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 16.05.99

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
16.05.99

(71) Solicitante/s: Oscar Gold  
José Hernández 1817- 5º Piso  
Capital Federal, Buenos Aires, AR

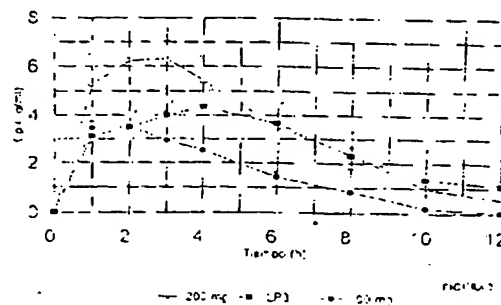
(72) Inventor/es: Rubinstein, Miguel;  
Wexler, Pablo y  
Gutman, Elías Bernardo

(74) Agente Curell Suñol, Marcelino

(54) Título Composición de acción prolongada en gránulos que contienen 4-nitro-2-fenoximetansulfonilida y su procedimiento de preparación.

(57) Resumen:

Composición de acción prolongada en gránulos que contienen 4-nitro-2-fenoximetansulfonilida y su procedimiento de preparación, estando la composición formulada mediante una asociación de liberación sostenida en gránulos que mantiene la acción terapéutica del 4-nitro-2-fenoximetansulfonilida y con disminución de las oscilaciones de las concentraciones plasmáticas; según el procedimiento de preparación de dicha composición, el principio activo es micronizado junto a un desintegrante y adherido por medio de unos polímeros ligantes a unos gránulos neutros compuestos de azúcar, formando gránulos de acción rápida, convencional o inmediata, incorporándose una fracción de los gránulos adheridos y recubiertos con el principio activo con unos polímeros que le confieren una acción controlada y prolongada del principio activo y se la asocia o mezcla a los restantes gránulos que contienen el principio activo (gránulos de acción inmediata), para preparar y administrar diferentes dosificaciones.



ES 2 129 010 A1

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas, C/Panamá, 1 - 28030 Madrid

## DESCRIPCION

Composición de acción prolongada en gránulos que contienen 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida y su procedimiento de preparación.

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de liberación sostenida y prolongada en gránulos que mantiene la acción terapéutica de la 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida y con disminución de las oscilaciones de las concentraciones plasmáticas, así como a su procedimiento de preparación. Este principio activo 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida - se emplea actualmente en un medicamento comercializado bajo la marca "NIMESULIDE".

Se trata de un agente antiinflamatorio no esteroide con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas indicado en osteoartritis, artritis reumatoidea, estados inflamatorios crónicos del tracto respiratorio superior, inflamación en el campo otorrinolaringológico, tejidos blandos, tracto genitourinario, dismenorrea, tromboflebitis, flebitis, odontalgias con efectos adversos del tipo digestivo.

## Antecedentes

El Nimesulide, o 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida, es conocido desde el año 1974 a partir de las patentes belga nº 801.812 y de EE.UU. de América nº 3.840.897. Ambas patentes definen al Nimesulide en su preparación y su actividad antiinflamatoria.

La presentación actual del producto es en comprimidos de 100 mg y 200 mg de acción rápida o convencional.

Existen otros antiinflamatorios no esteroideos en el mercado mundial, con los cuales quedó demostrado que las formas de acción programada y sostenida de liberación continua, comparadas con la administración del mismo producto en su forma convencional tienen una menor incidencia de efectos secundarios, como ejemplos, tenemos Diclofenac Sódico, Ketoprofen, Indometacina, etc., siendo en muchos casos las formas sostenidas en gránulos de liberación controlada las de mayor seguridad, eficacia y mantenimiento de los niveles plasmáticos dentro de las bandas terapéuticas.

## 35 Sumario de la invención

La presente invención, de acuerdo con su enunciado, es un procedimiento relacionado con una preparación de liberación controlada de 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida (principio activo) en gránulos múltiples que liberan gradualmente el principio activo y mantienen concentraciones plasmáticas estables.

El objetivo de la presente invención es lograr una asociación de este principio activo que permita tener concentraciones plasmáticas más estables y minimizar efectos secundarios de tipo digestivo.

Esta invención de gránulos o microgránulos que contienen 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida comprende:

1. Gránulos neutros o microgránulos neutros compuestos de azúcar y almidón.
2. Incorporación y adherencia del principio activo micronizado en polvo que se adhiere a los microgránulos neutros por medio de unos polímeros ligantes provenientes de la solución dando como resultado unos gránulos comúnmente denominados gránulos de acción rápida, convencional o inmediatos.
3. Adherencia de unos polímeros que forman una película proveniente de una solución que los contiene con la que se recubre una fracción del producto de la etapa anterior obteniendo unos gránulos de acción sostenida y controlada de Principio activo.
4. Asociación o mezcla de los gránulos no recubiertos en 2 con los gránulos de 3.

Los gránulos neutros tienen un tamaño de 0,2 mm a 1,8 mm, preferentemente de 0,4 mm a 1,4 mm.

Según características preferentes de la invención, el principio activo se asocia a un desintegrante mezclado como paso previo a la micronización. El desintegrante puede ser croscaramelosa sódica o crospovidona u otros.

Los solventes utilizados en 2 para la solución adherente pueden ser acetona, alcohol isopropílico, agua o mezclas de los mismos.

Los polímeros ligantes pueden ser diferentes tipos de polivinilpirrolidonas o polietilenglicoles, gelatinas o mezclas de los mismos.

Una vez incorporado todo el principio activo y secados los gránulos, a una parte de los mismos se le agrega una solución con polímeros que confieren una acción controlada y sostenida al principio activo y que forman un recubrimiento sobre los gránulos una vez secos los mismos.

Los solventes utilizados pueden ser acetona, alcohol isopropílico, agua o mezclas entre ellos.

Los polímeros utilizados pueden ser diferentes tipos de metilcelulosas, diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosas, diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosas, diferentes tipos de polímeros acrílicos (que pueden ser diferentes tipos de Eudragit L, Eudragit S, Eudragit RL o Eudragit RS o combinaciones entre sí) diferentes tipos de goma laca y diferentes tipos de etilcelulosas; estos polímeros pueden estar combinados en distintas proporciones entre sí.

A esta solución es posible incorporar plastificantes del tipo dietilftalato, dibutylftalato, polietilenglicol, trietilcitrate, triacetina, triglicéridos de ácidos grasos, u otros.

Es preferible el agregado de un lubricante antes del proceso de secado, comúnmente dióxido de silicio.

Según otras características de la invención se prefieren las siguientes proporciones para 2.

La proporción de principio activo con respecto al resto de excipientes debe ser entre 20 % y 90 % y la de polímeros ligantes con respecto al resto de excipientes entre el 0.2 % y 5 % de desintegrantes entre el 0.5 % y 7 %.

También es preferible que la concentración final de los gránulos de Principio activo esté comprendida entre el 20 % y el 80 % y que el tamaño de los gránulos esté entre 0.6 mm y 2 mm, preferiblemente entre 0.8 mm y 1.7 mm.

La proporción de polímeros acrílicos con respecto al resto de polímeros pueden ser entre 0 % y 100 %.

Los solventes utilizados en las fases 2 y 3 pueden ser 0 % a 100 % orgánicos o 0 % a 100 % acuosos.

La proporción final de gránulos provenientes de 2 con respecto a la mezcla final puede ser del 0 al 50 %.

Los gránulos que contienen 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida hacen posible la preparación y administración de diferentes dosis, por esta razón se pueden dosificar en cápsulas de gelatina dura en diferentes concentraciones.

Esta asociación en gránulos de Principio activo tiene un sistema de disolución programado y sostenido que se puede comprobar con el Equipo de Disolución tipo USP XXIII página 1791 Aparato 1 del tipo cestillo a 100 r.p.m. y cada vaso con 500 ml de solución digestiva, realizando cambio de pH en las diferentes fracciones horarias.

El perfil de disolución es el siguiente:

1era. Hora	20 %-50 %
4ta. Hora	55 %-85 %
8va. Hora	> 80 %

Con esta invención se logran formas de dosificación de 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida de acción sostenida y prolongada con concentraciones hemáticas estables.

#### Ejemplos

La invención se define adicionalmente con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

	Neutros .....	120 g
	Croscarmelosa sódica .....	8 g
5	Polivinilpirrolidona .....	4 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato .....	85 g
	Eudragit RL .....	50 g
	Goma laca .....	95 g
10	Trietilcitrate .....	16 g
	Principio activo .....	615 g

1. En un mezclador doble cono se mezcla del principio activo y croscarmelosa sódica; esta asociación se microniza a un tamaño inferior a 40 micras.

2. El polvo resultante de 1 se incorpora lentamente a una paila de acero inoxidable que va rotando a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m. en la cual ya han sido incorporados los gránulos neutros.

20 El agregado del material micronizado es simultáneo a la atomización de una solución sobre los neutros; dicha solución es de polivinilpirrolidona en alcohol isopropílico. (4 g soluto - 36 g solvente).

Una vez terminado el proceso se deja secar el producto.

25 3. Del producto resultante se separa en peso el 35 % de 2 y al 65 % restante se lo recubre en una paila que funciona a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m., atomizando sobre los gránulos con el objeto de recubrirlos una solución que contiene solutos (hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, Eudragit RL, goma laca, trietilcitrate) (246 g) disueltos en (1.400 g) de solvente con la proporción de 50 % de alcohol isopropílico, 40 % de acetona y 10 % de agua.

30 4. Se seca el producto resultante de 3 previamente se le agrega dióxido de silicio y se mezcla con los gránulos provenientes de 2.

Ejemplo 2

35	Neutros .....	120 g
	Crospovidona .....	11 g
	Polietilenglicol .....	3 g
40	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato .....	45 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa .....	52 g
	Eudragit RS .....	27 g
	Etilcelulosa .....	50 g
45	Triacetina .....	10 g
	Dióxido de silicio .....	4 g
	Principio activo .....	675 g

50 1. En un mezclador doble cono se mezcla del principio activo y crospovidona; esta asociación se microniza a un tamaño inferior a 40 micras.

2. El polvo resultante de 1 se incorpora lentamente a una paila de acero inoxidable que va girando a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m. en la cual ya han sido incorporados los gránulos neutros.

55 El agregado del material micronizado es simultáneo a la atomización de una solución sobre los neutros; dicha solución es de polietilenglicol en agua. (3 g soluto - 10 g solvente).

Una vez terminado el proceso se deja secar el producto.

60 3. Del producto resultante se separa en peso el 30 % de 2 y al 70 % restante se lo recubre en una paila que funciona a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m., atomizando sobre los gránulos con el objeto de recubrirlos

una solución que contiene solutos (hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit RS, etilcelulosa, triacetina) (184 g) disueltos en (1.200 g) de solvente con la proporción de 70 % de alcohol isopropílico, 25 % de acetona y 50 % de agua.

4. Se seca el producto resultante de 3 previamente se le agrega dióxido de silicio y se mezcla con los granúlos provenientes de 2.

#### Ejemplo 3

10	Neutros .....	120 g
	Croscarmelosa sódica .....	4 g
	Crospovidona .....	5 g
	Polivinilpirrolidona .....	5 g
15	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato .....	30 g
	Eudragit RL .....	30 g
	Eudragit L .....	29 g
20	Goma Laca .....	110 g
	Dibutylftalato .....	8 g
	Dióxido de silicio .....	2 g
	Principio activo .....	608 g

1. En un mezclador doble cono se mezcla el principio activo, croscarmelosa sódica y crospovidona; esta asociación se microniza a un tamaño inferior a 40 micras.

2. El polvo resultante de 1 se incorpora lentamente a una paila de acero inoxidable que va girando a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m. en la cual ya han sido incorporados los granúlos neutros.

El agregado del material micronizado es simultáneo a la atomización de una solución sobre los neutros; dicha solución es de polivinilpirrolidona en alcohol isopropílico. (5 g soluto - 40 g solvente).

Una vez terminado el proceso se deja secar el producto.

3. Del producto resultante se separa en peso el 42 % de 2 y al 58 % restante se lo recubre en una paila que funciona a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m., atomizando sobre los granúlos con el objeto de recubrirlos una solución que contiene solutos (hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, Eudragit RL, Eudragit L, goma laca, dibutylftalato) (207 g) disueltos en (1.500 g) de solvente con la proporción de 75 % de alcohol isopropílico, 20 % de acetona y 5 % de agua.

1. Se seca el producto resultante de 3 previamente se le agrega dióxido de silicio y se mezcla con los granúlos provenientes de 2.

#### Ejemplo 4

	Neutros .....	120 g
	Croscarmelosa sódica .....	10 g
50	Polivinilpirrolidona .....	3 g
	Eudragit RS .....	25 g
	Eudragit L .....	60 g
	Eudragit S .....	10 g
55	Goma Laca .....	70 g
	Etilcelulosa .....	15 g
	Triacetina .....	3 g
	Trietilcitrate .....	14 g
60	Dióxido de silicio .....	3 g
	Principio activo .....	620 g

1. En un mezclador doble cono se mezcla el principio activo, croscarmelosa sódica; esta asociación se microniza a un tamaño inferior a 40 micras.

2. El polvo resultante de 1 se incorpora lentamente a una paila de acero inoxidable que va girando a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m. en la cual ya han sido incorporados los gránulos neutros.

El agregado del material micronizado es simultáneo a la atomización de una solución sobre los neutros; dicha solución es de polivinilpirrolidona en alcohol isopropílico y acetona. (5 g soluto - 40 g solvente 95 % alcohol isopropílico y 5 % acetona).

Una vez terminado el proceso se deja secar el producto.

3. Del producto resultante se separa en peso el 33% de 2 y al 67% restante se lo recubre en una paila que funciona a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m., atomizando sobre los gránulos con el objeto de recubrirlos una solución que contiene solutos (Eudragit RS, Eudragit L, Eudragit S, goma laca, etilcelulosa, triacetina, trietilcitrate) (197 g) disueltos en (1.500 g) de solvente con la proporción de 50% de alcohol isopropílico, 40% de acetona y 10% de agua.

4. Se seca el producto resultante de 3 previamente se le agrega dióxido de silicio y se mezcla con los gránulos provenientes de 2.

#### Ejemplo 5

	Neutros	120 g
	Croscarmelosa sódica	10 g
25	Polivinilpirrolidona	4 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	95 g
	Eudragit RL	60 g
30	Goma Laca	87 g
	Trietilcitrate	14 g
	Dióxido de silicio	5 g
	Principio activo	608 g

1. En un mezclador doble cono se mezcla el principio activo y croscarmelosa sódica; esta asociación se microniza a un tamaño inferior a 40 micras.

2. El polvo resultante de 1 se incorpora lentamente a una paila de acero inoxidable que va girando a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m. en la cual ya han sido incorporados los gránulos neutros.

El agregado del material micronizado es simultáneo a la atomización de una solución sobre los neutros; dicha solución es de polivinilpirrolidona en alcohol isopropílico. (4 g soluto - 14 g solvente).

Una vez terminado el proceso se deja secar el producto.

3. Del producto resultante se separa en peso el 40% de 2 y al 60% restante se lo recubre en una paila que funciona a una velocidad entre 8 y 30 r.p.m., atomizando sobre los gránulos con el objeto de recubrirlos una solución que contiene solutos (hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, Eudragit RL, goma laca, trietilcitrate) (256 g) disueltos en (2.300 g) de solvente con la proporción de 85% de alcohol isopropílico, 11 % de acetona y 4% de agua.

4. Se seca el producto resultante de 3 previamente se le agrega dióxido de silicio y se mezcla con los gránulos provenientes de 2.

Se realizaron los Test de Liberación de los gránulos según U.S.P. XXIII, método cestillo con vaso de 500 ml haciendo cambios de pH en fracciones horarias obteniendo los siguientes resultados.

## Porcentaje de liberación

Hs	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	35	31	43	34	40
4	76	72	80	70	77
8	95	91	99	91	98

## Estudios Farmacocinéticos

15 Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente y los ejemplos presentados se prepararon unas cápsulas con gránulos o microgránulos de 200 mg de 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida de acción controlada y se realizaron estudios farmacocinéticos comparativos con los productos de acción convencional comercializados con una posología de 100 mg y 200 mg.

20 Como parámetros significativos se calculó la concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ), el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) y el área bajo la curva (AUC) de cada uno de los productos.

Los estudios se realizaron con 6 individuos para cada uno de los 3 productos que fueron administrados con una dosis por vía oral y extracciones a diferentes horas, analizando las concentraciones plasmáticas y realizando el estudio estadístico de los parámetros calculados.

A lo largo de la evaluación los productos quedan definidos de la siguiente manera:

30 LP3: Son microgránulos de acción prolongada o controlada de 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida en cápsulas de gelatina dura con una dosis de 200 mg.

100 mg: Dosis de 100 mg de Nimesulide en comprimidos de acción convencional.

200 mg: Dosis de 200 mg de Nimesulide en comprimidos de acción convencional.

35 Las características a considerar en relación con el producto de acción prolongada con respecto al producto convencional en 100 mg y 200 mg son las siguientes:

40 El producto LP3 tiene niveles plasmáticos comparados con el producto a 100 mg similares durante las 3 primeras horas pero más estables y superiores en las horas siguientes. Con respecto al producto a 200 mg tiene concentraciones plasmáticas más estables y superiores durante las primeras 5-6 horas manteniendo niveles similares en las siguientes horas.

45 El producto LP3 con estas características queda definido como de acción controlada y demostrado en la Tabla I y Figuras I y II adjuntas, observándose un desplazamiento significativo del  $T_{max}$ , y  $C_{max}$  y un AUC con diferencias no significativas con respecto al producto de 200 mg y a la vez con concentraciones estables a lo largo de las horas.

50 La Tabla I y las Figuras I y II muestran los parámetros de 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida gránulos, Nimesulide convencional 100 mg y Nimesulide convencional 200 mg (valores promedios de 6 individuos). En los gráficos que se acompañan:

La Figura 1 muestra las concentraciones promedio a lo largo del tiempo de 4 - nitro - 2 - fenoximetansulfonanilida gránulos y Nimesulide 100 mg (valores promedio de 6 individuos), en tanto que

55 La Figura 2 muestra concentraciones promedio a lo largo del tiempo de 4 - nitro - 2 - fenoximetansulfonanilida gránulos, Nimesulide convencional 100 mg y Nimesulide convencional 200 mg (valores promedio de 6 individuos).

TABLA I

Formulación	C <sub>max</sub> μg/ml	T <sub>max</sub> (horas)	AUC (μg.h/ml)	F (L P3/dosis convencional)
LP3	4,6±0,328	3,7±0,211	37,1±3,17	-
100 mg	3,8±0,122	1,5±0,342	20,0±1,73	0,93±0,063
200 mg	7,5±0,389	1,8±0,543	42,6±5,06	0,90±0,066

La presente invención ha sido descrita precedentemente a título de ejemplo para permitir que los expertos en la materia puedan comprender y reproducir los fundamentos de la invención, pero es indudable que pueden introducirse modificaciones, sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención.



## REIVINDICACIONES

1. Composición de acción prolongada en gránulos que contiene 4-nitro-2-fenoximetansulfonanilida como principio activo, caracterizada porque (a) dicho principio activo está micronizado junto a un desintegrante y adherido a gránulos neutros compuestos de azúcar y almidón, por medio de unos polímeros ligantes proveniente de una solución; formando gránulos de acción rápida, convencional o inmediata. (b) estando una fracción de los gránulos adheridos y recubiertos del principio activo incorporado con unos polímeros provenientes de una solución que le confieren una acción controlada y prolongada del principio activo; y (c) estando los restantes gránulos, que contienen el principio activo (gránulos de acción inmediata), asociados o mezclados con los gránulos recubiertos con los polímeros de acción controlada y prolongada, permitiendo la preparación y administración de diferentes dosificaciones.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque los núcleos neutros tienen un tamaño de 0,2 mm a 1,8 mm, preferentemente de 0,4 mm a 1,4 mm.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo está mezclado o asociado a desintegrantes del tipo de croscaramelosa sódica, crospovidona, solos o en combinación.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque: los polímeros ligantes que adhieren el principio activo a los neutros están elegidos entre distintos tipos de polivinilpirrolidonas y polietilenglicoles, gelatinas, solos o en combinación; y los polímeros de la fracción que recubren el principio activo y que le confieren una acción controlada y prolongada al principio activo están elegidos entre distintos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosas ftalato, etilcelulosas, goma laca, diferentes tipos de metacrilatos (Eudragit L, Eudragit S, Eudragit RL, Eudragit RS) y combinaciones entre sí.
5. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de gránulos de acción inmediata en la mezcla o asociación con los gránulos de acción controlada y prolongada puede ser del 0% al 50%.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque los solventes utilizados en (a) y (b) están elegidos entre la acetona, alcohol isopropílico, agua, solos o en combinación.
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque en (b) la solución contiene plastificantes elegidos dentro del grupo formado por dietilftalato, polietilenglicol, dibutilftalato, triacetina, trietilcitrate, triglicéridos de ácidos grasos, solos o en combinación.
8. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la proporción de principio activo con respecto al resto de los excipientes debe ser entre el 20% y 90%.
9. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la proporción de polímeros ligantes con respecto al resto de excipientes está comprendida entre el 0,2% y el 5%.
10. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque la proporción de desintegrantes debe ser entre el 0,5% y 7%.
11. Composición según la reivindicación 2 y 3, caracterizada porque el porcentaje de metacrilatos en proporción con el resto de los polímeros es de entre 0% y 100%.
12. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el tamaño final de los gránulos es de 0,6 mm a 2 mm, preferiblemente entre 0,8 y 1,7 mm.
13. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque los gránulos mantienen concentraciones plasmáticas estables y similares a la posología de menor concentración durante 3 horas y con diferencias no significativas con la de mayor concentración de principio activo en las siguientes horas.
14. Procedimiento para la preparación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pasos de:
  - (i) componer gránulos neutros compuestos de azúcar y almidón;
  - (ii) micronizar el principio activo junto a un desintegrante y adherirlos a los gránulos neutros por medio de unos polímeros ligantes proveniente de una solución; formando gránulos de acción rápida, convencional o inmediata;

(iii) adherir y recubrir una fracción de los gránulos con el principio activo incorporado con unos polímeros provenientes de una solución que le confieren una acción controlada y prolongada del Principio activo; y

5 (iv) asociar o mezclar el resto de los gránulos que contienen el principio activo (gránulos de acción inmediata) con los gránulos recubiertos con los polímeros de acción controlada y prolongada para posibilitar la preparación y administración de diferentes dosificaciones.

15 15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque los núcleos neutros tienen un tamaño de 0,2 mm a 1,8 mm, preferentemente de 0,4 mm a 1,4 mm.

10 16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se mezcla o asocia el principio activo a desintegrantes del tipo de croscaramelosa sódica, crospovidona, solos o en combinación.

15 17. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque:

(A) los polímeros ligantes que adhieren el principio activo son elegidos del grupo de polivinilpirrolidonas y polietilenglicoles, gelatinas, solos o en combinación; y

20 (B) los polímeros de la fracción que recubren el principio activo y que le confieren una acción controlada y prolongada al principio activo son elegidos del grupo de distintos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosas ftalato, etilcelulosas, goma laca, diferentes tipos de metacrilatos (Eudragit L, Eudragit S, Eudragit RL, Eudragit RS) y combinaciones entre sí.

25 18. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el porcentaje de gránulos de acción inmediata en la mezcla o asociación con los gránulos de acción controlada y prolongada puede ser del 0% al 50%.

30 19. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque los solventes utilizados en (ii) y (iii) son elegidos del grupo de acetona, alcohol isopropílico, agua, solos o en combinación.

20. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque en (iii) la solución contiene plastificantes elegidos dentro del grupo formado por dietilftalato, polietilenglicol, dibutilftalato, triacetina, trietilcitrate, triglicéridos de ácidos grasos, solos o en combinación.

35 21. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción de principio activo con respecto al resto de los excipientes debe ser entre el 20% y 90%.

22. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción de polímeros ligantes con respecto al resto de excipientes está comprendida entre el 0,2% y el 5%.

40 23. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la proporción de desintegrantes debe ser entre el 0,5% y 7%.

24. Procedimiento según la reivindicación 15 y 16, caracterizado porque el porcentaje de metacrilatos en proporción con el resto de los polímeros es de entre 0% y 100%.

45 25. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el tamaño final de los gránulos es de 0,6 mm a 2 mm, preferiblemente entre 0,8 y 1,7 mm.

50 26. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque los gránulos mantienen concentraciones plasmáticas estables y similares a la posología de menor concentración durante 3 horas y con diferencias no significativas con la de mayor concentración de principio activo en las siguientes horas.

55

60

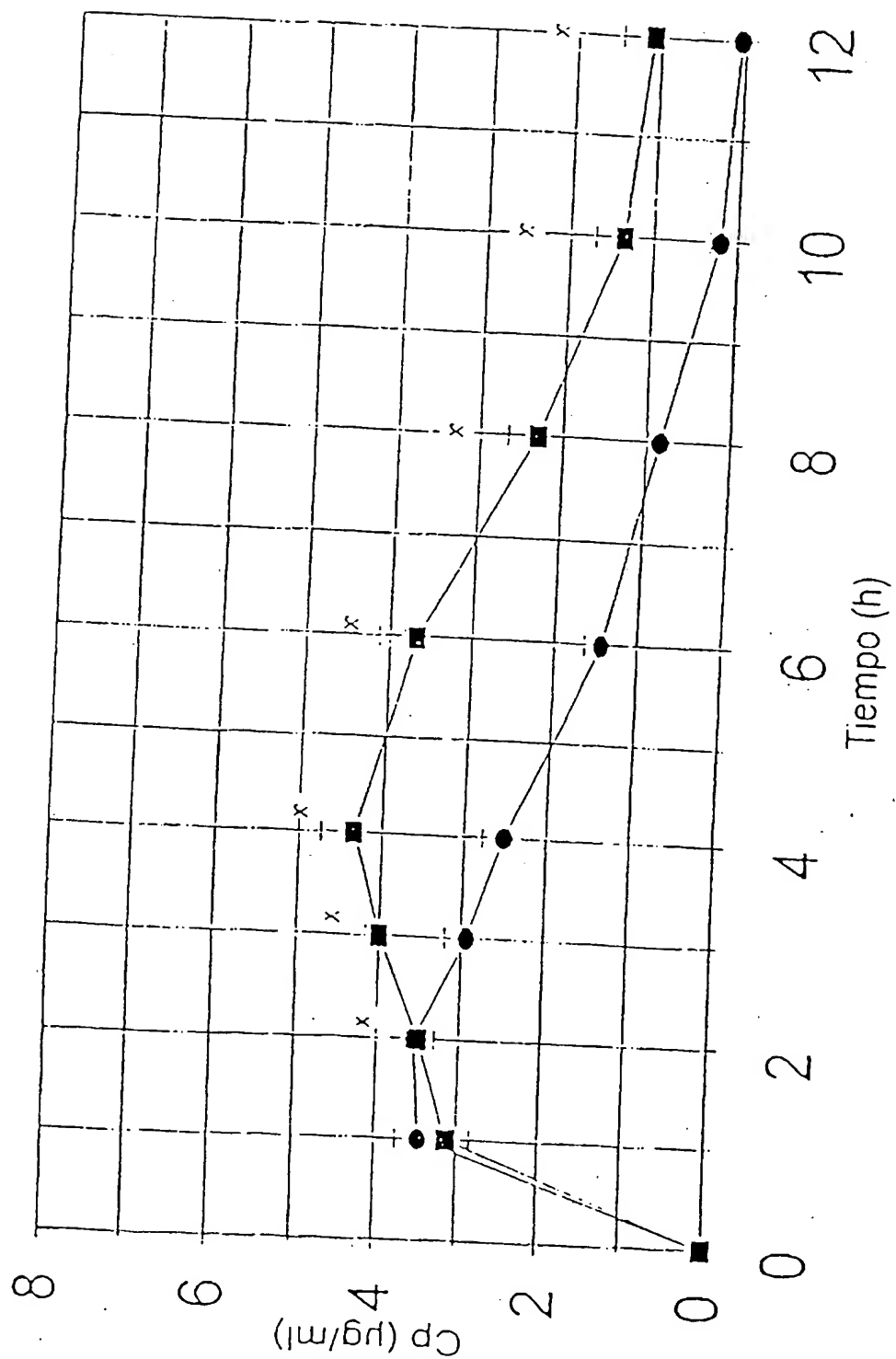


FIGURA I

—■— LP3      —●— 100 mg

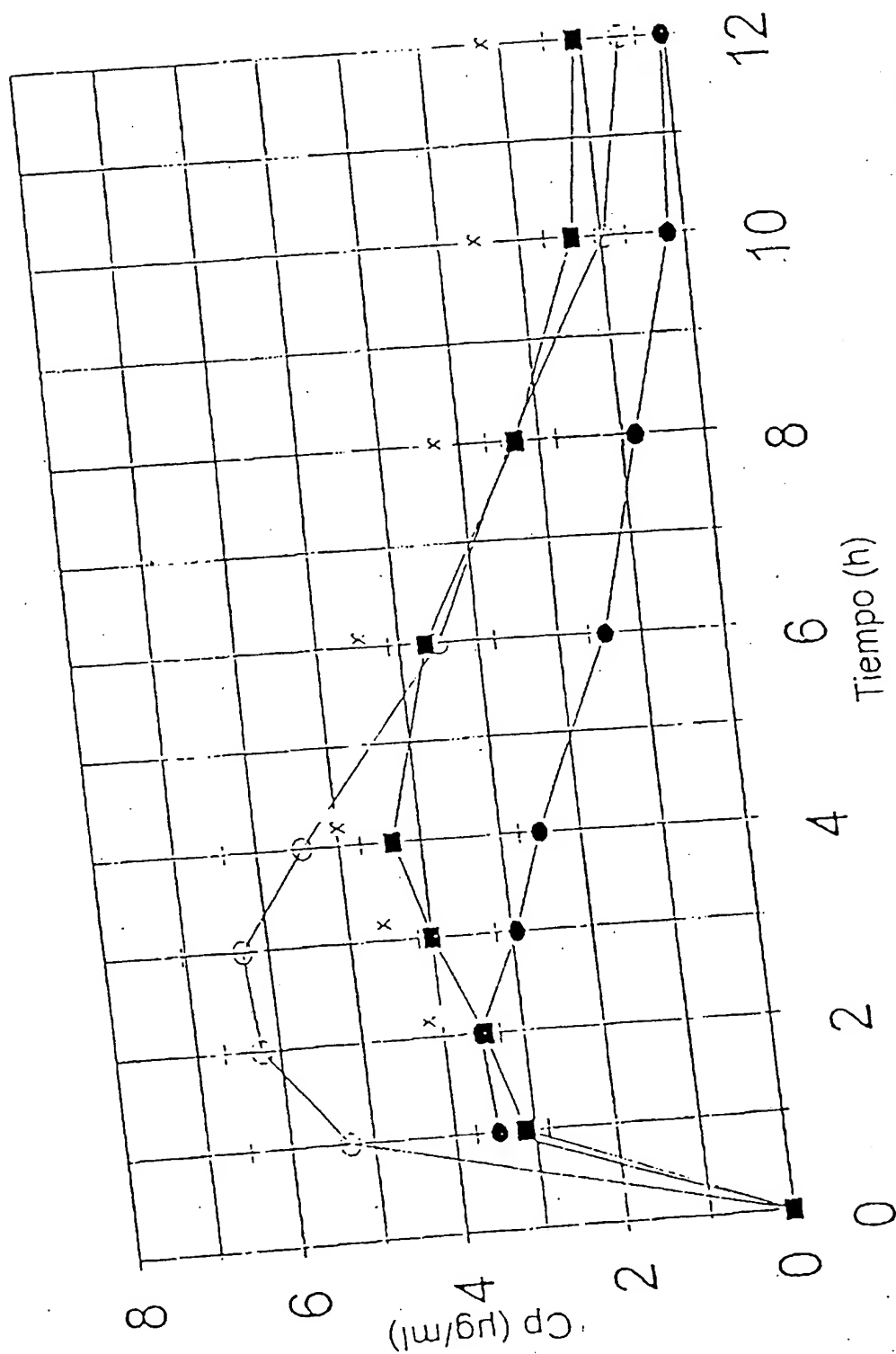


FIGURA 2

○— 200 mg    ●— 100 mg    ■— LP3



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 129 010

⑫ N.º solicitud: 9702307

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.11.97

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: A61K 9/52, 9/58, 31/18, 31/63, 47/38

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	BASE DE DATOS WPI en Derwent, semana 8629, Londres Derwent Publications Ltd., AN 86-184977, JP 61-044811 A (SS PHARMACEUTICAL KK). resumen.	1.4-5.14, 18
Y	BASE DE DATOS WPI en Derwent, semana 9001, Londres Derwent Publications Ltd., AN-90-004023, JP 01-287020 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD). resumen.	1.4-5.14, 18
Y	BASE DE DATOS WPI en Derwent, semana 9283, Londres Derwent Publications Ltd., AN 88-088412, JP 63-039814 A (TEISAN SEIYAKU KK). resumen.	1.4-5.14, 18
Y	BASE DE DATOS WPI en Derwent, semana 8145, Londres Derwent Publications Ltd., AN 81-82493D, JP 56-122311 A (EISAI CO LTD)	1.4-5.14, 18
Y	GB 2221842 A (SS PHARMACEUTICAL CO LTD) 21.02.1990, reivindicaciones 13.14; página 3, línea 13 - página 6, línea 19; ejemplo 9 (L-1)	1.4-5.14, 18

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
08.04.99

Examinador  
A. Amaro Roldán

Página  
1/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)